



---

**Stanowisko nr 29/09/2009 z dnia 27 kwietnia 2009 r.  
w sprawie finansowania arypiprazolu (Abilify®)  
w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej**

**Rekomendacja**

Rada Konsultacyjna<sup>1</sup> rekomenduje finansowanie ze środków publicznych arypiprazolu (Abilify®) w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, w ramach wykazu leków refundowanych, z odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem ustalenia wspólnego limitu ceny dla atypowych leków przeciwpsychotycznych w grupie terapeutycznej choroby afektywnej dwubiegunowej.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Arypiprazol ma udowodnione działanie stabilizujące nastrój i wpływa głównie na fazę maniackalną choroby afektywnej dwubiegunowej. Jego skuteczność w leczeniu zaostrzeń choroby afektywnej dwubiegunowej nie różni się od skuteczności soli litu ani innych atypowych neuroleptyków stosowanych w tym wskazaniu. Terapia arypiprazolem jest dużo bardziej kosztowna, co nie znajduje uzasadnienia w lepszej efektywności klinicznej ani w profilu bezpieczeństwa tego leku.

**Tryb przygotowania rekomendacji**

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-7136-1/JO/08) z dnia 4 września 2008 roku, na podstawie wniosku o wpisanie na wykazy leków refundowanych.

**Problem zdrowotny**

Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) obejmuje grupę nawracających zaburzeń afektywnych, w których przebiegu występują przeciwstawne zaburzenia nastroju i aktywności: zespoły depresyjne i maniackalne lub stany hipomanii. U większości chorych epizody objawowe są oddzielone okresami zdrowia (remisja), u części pojawiają się one bezpośrednio po sobie. Epizody manii charakteryzują się podwyższeniem nastroju i napędu z jednoczesnym brakiem krytycyzmu. Depresja przebiega z obniżeniem nastroju, ogólnym zniechęceniem i jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu poprzez próby samobójcze. ChAD znacznie zaburza funkcjonowanie pacjenta w społeczeństwie. Rozróżnia się typ I choroby, w którym występuje przynajmniej jeden epizod manii w ciągu życia pacjenta, przemiennie z epizodami depresji oraz typ II, w którym okresy hipomanii przeplatają się z epizodami depresji.

Szczególnie ciężką odmianą choroby afektywnej dwubiegunowej jest postać z szybką zmianą faz (rapid cycling). Charakteryzuje się ona występowaniem co najmniej 4 epizodów chorobowych (maniackalnych, depresyjnych lub mieszanych) w ciągu roku. Ocenia się, że występuje ona u 10–20% pacjentów z ChAD. [1]

---

<sup>1</sup> Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



Na typ I ChAD choruje 1–2 proc. populacji, natomiast rozpowszechnienie zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, w których występują stany hipomaniakalne lub inne cechy dwubiegunowości (typ II ChAD) może sięgać nawet 4–5 proc. populacji. [1]

### **Obecna standardowa terapia**

Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej polega głównie na odpowiednio dobranej farmakoterapii, modyfikowanej w zależności od aktualnej fazy schorzenia oraz odpowiedzi na dotychczasowe leczenie. Celem jest zapobieganie epizodom manii i depresji oraz leczenie zaburzeń nastroju w okresie objawowym.

Podstawą terapii ChAD są leki normotymiczne, (stabilizujące nastrój). Są to leki skuteczne w ostrym epizodzie manii lub depresji, które jednocześnie mają działanie profilaktyczne i niepowodujące pogorszenia w żadnym z istotnych elementów choroby afektywnej dwubiegunowej. Do klasycznych leków normotymicznych zaliczane są sole litu oraz leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina i walproinian). Potencjał normotymiczny wykazują również atypowe leki przeciwpsychotyczne, jak risperidon, olanzapina i kłozapina. Jako leczenie wspomagające, w ChAD są stosowane klasyczne neuroleptyki, które mogą powodować obniżenie nastroju oraz leki przeciwdepresyjne, które mogą sprzyjać występowaniu stanów manii. [1]

### **Proponowana terapia**

Arypiprazol jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Uważa się, że jego skuteczność w leczeniu schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I jest związana ze skojarzonym działaniem częściowo agonistycznym w stosunku do receptora dopaminowego D2 i serotoninowego 5HT1a, oraz antagonistycznym w stosunku do receptora serotoninowego 5HT2a. W warunkach *in vitro* arypiprazol wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminowych D2 i D3, serotoninowych 5HT1a i 5HT2a oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych D4, serotoninowych 5HT2c i 5HT7, a także adrenergicznych alfa-1 i histaminowych H1. Arypiprazol wykazuje także umiarkowane powinowactwo do miejsc wychwytu zwrotnego serotoniny, nie wykazuje natomiast istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych. [2]

Arypiprazol zarejestrowany jest w leczeniu schizofrenii oraz w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, oraz w zapobieganiu nowym epizodom maniakalnym u pacjentów, u których występują głównie epizody maniakalne i którzy odpowiadają na leczenie arypiprazolem. [2]

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o objęcie preparatu finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. [3]

W schizofrenii preparat podaje się początkowo w dawce 10 lub 15 mg/dobę z dawką podtrzymującą 15 mg/dobę. Lek należy podawać raz na dobę o stałej porze, niezależnie od posiłków. W celu opanowania epizodów maniakalnych podaje się 15 mg raz na dobę niezależnie od posiłków, jako monoterapię lub w leczeniu skojarzonym. W profilaktyce nawrotów epizodów maniakalnych w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I kontynuuje się leczenie stosując ustaloną dawkę. Maksymalna dawka dobową arypiprazolu wynosi 30mg. [2]

### **Skuteczność proponowanej terapii**

Nie przedstawiono badań klinicznych porównujących bezpośrednio arypiprazol z klasycznymi stabilizatorami nastroju, jak i innymi neuroleptykami atypowymi. [3]

Przedstawione dowody naukowe wskazują, że arypiprazol jest skuteczny w fazie ostrej epizodu maniakalnego (okres obserwacji 1-3 tygodni). W porównaniu do placebo częściej dawał istotną klinicznie poprawę stanu pacjentów, definiowaną jako zmianę o  $\geq 50\%$  w jedenastostopniowej skali YMRS (Young Mania Rating Scale) – RR 1,59 [95% CI: 1,39; 1,80]. Ponadto, w grupie leczonej arypiprazolem rzadziej niż w grupie placebo pacjenci przerywali leczenie – RR 0,85 [95% CI: 0,75; 0,96]. [3]

Nie przedstawiono danych dotyczących profilaktyki zaostrzeń ChAD za pomocą arypirazolu, tłumacząc ten fakt brakiem wiarygodnych badań. [3]

Wnioskodawca przedstawił również porównanie pośrednie pomiędzy arypirazolem a litem, walproinianem oraz olanzapiną. Różnice pomiędzy preparatami były nieistotne statystycznie, poza mniejszym odsetkiem pacjentów rezygnujących z badania w grupie litu. [3]

### **Bezpieczeństwo terapii**

Arypirazol często powoduje działania niepożądane w postaci zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego: zaburzenia pozapiramidowe, akatyzja, drżenie, zawroty głowy, senność, uspokojenie, bóle głowy oraz zaburzenia psychiczne: niepokój (zwłaszcza ruchowy), bezsenność, lęk. [2]

W 2005 roku FDA wydało ostrzeżenie dotyczące zwiększonej śmiertelności u osób starszych, u których stosowane były leki przeciwpsychotyczne II generacji, w tym także arypirazol. Większość zaobserwowanych zgonów związana była z zaburzeniami w układzie sercowo-naczyniowym lub infekcjami. [4]

### **Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika**

Przedstawiona analiza ekonomiczna budzi liczne wątpliwości z powodu kontrowersyjnych założeń, faktu nieudowodnionej przewagi klinicznej arypirazolu nad litem w leczeniu zaostrzeń oraz w fazie podtrzymującej ChAD, a także wielokrotnie wyższego kosztu terapii. [3]

Zdaniem autorów analizy, najlepszą strategią terapeutyczną w ChAD, zarówno w horyzoncie jednolatkowym i trzyletnim, jest zastąpienie litu arypirazolem w drugim rzucie leczenia, po zastosowaniu walproinianu, a przed olanzapiną. Strategia taka dominuje scenariusz podstawowy, gdyż jest tańsza i skuteczniejsza. Autorzy analizy nie podają liczbowych wyników dla strategii polegającej na zastąpieniu walproinianu arypirazolem jako terapii pierwszego rzutu, ograniczając się do stwierdzenia, że koszt za rok życia skorygowany o jakość (z ang. QALY) jest niski. [3]

Analiza wpływu na budżet płatnika, również o ograniczonej wiarygodności, wskazuje, że refundacja preparatu Abilify® w leczeniu ChAD na zasadach zaproponowanych przez wnioskodawcę oznaczałaby dodatkowe wydatki dla płatnika publicznego na poziomie 13-14 mln zł w perspektywie dwóch lat. [3]

Szkockie SMC nie rekomenduje finansowania preparatu Abilify® ze środków publicznych ze względu na brak badań porównujących arypirazol z innymi atypowymi neuroleptykami oraz nieudowodnioną efektywność kosztową. [5]

### **Piśmiennictwo:**

1. Rybakowski J., Choroba afektywna dwubiegunowa - współczesne poglądy na leczenie. Przewodnik Lekarza 2005; 4: 59-65
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Abilify
3. Materiały przedstawione przez wnioskodawcę
4. FDA Public Health Advisory, Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances 2005
5. Scottish Medicines Consortium, Aripiprazole 2008